

Pre-Bötzing 复合体中耦合神经元簇同步模式及转迁的分岔分析*

袁丹丹 陈汐 段利霞[†]

(北方工业大学理学院, 北京 100144)

摘要 Pre-Bötzing 复合体中兴奋性神经元节律性簇放电与呼吸节律的产生关系密切. 泄漏电流对神经元簇放电具有重要的调节作用. 本文利用双参数分岔分析和快慢变量分离等方法, 研究了泄漏电流对耦合神经元簇同步模式及其转迁机制的影响. 结果表明, 在不同初始条件下, 当泄漏电导改变时耦合神经元分别表现为同相“fold/homoclinic”型、“subHopf/homoclinic”型和反相“fold/fold cycle”型和“subHopf/fold cycle”型簇放电. 本文的研究为进一步探索呼吸节律的产生机制提供了一些见解.

关键词 簇放电, 双参数分岔, 快慢变量分离, pre-Bötzing 复合体, 呼吸节律

DOI: 10.6052/1672-6553-2014-015

引言

位于哺乳动物脑干中的 pre-Bötzing 复合体 (pre-Bötzing complex) 是呼吸节律产生的中枢, 其中存在着两类吸气神经元^[1], 这类神经元具有振荡簇发放的内在特性和类似心脏起搏器的兴奋性特性^[1-2]. 突触连接的耦合神经元会呈现簇同步, 耦合神经元集群能够通过它们的同步行为, 自主地按一定的频率发出冲动. 这些耦合神经元之间互相联系, 协调一致地调节呼吸运动^[3].

簇放电是神经元最重要的放电模式之一, 它比单个峰放电携带更多的信息而成为科研者关注的一种重要的节律放电模式. Pre-Bötzing 复合体中, 当引入突触耦合时, 神经元会产生同相同步和反相同步两种同步模式^[4]. 当耦合强度较小时, 神经元的同步放电模式又可分为对称和非对称的放电模式^[4]. 耦合神经元簇同步模式对单个神经元的放电模式具有不同的依赖性^[5,6]. 在 pre-Bötzing 复合体中, 神经元的动力学本质和网络拓扑结构的交互作用对神经元簇同步也具有重要的影响^[7].

泄漏电流能引起细胞膜产生超极化, 抑制动作电位放电, 从而它能够调节 pre-Bötzing 复合体中兴奋性神经元及其神经网络的放电活动, 因此泄漏电流对呼吸节律的产生具有重要的作用^[8]. 利用

快慢变量分离^[9]和双参数分岔分析^[10-12]等方法, 本文研究了泄漏电导变化对耦合神经元的同相簇同步以及反相簇同步模式的影响. 主要内容如下: 第一部分介绍 pre-Bötzing 复合体中兴奋性神经元模型; 第二部分是主要结果, 给出泄漏电导变化条件下同相簇同步和反相簇同步的转迁机理; 第三部分给出结论.

1 模型描述

本文采用 Butera 等人于 1999 年提出的 pre-Bötzing 复合体中兴奋性神经元模型^[3,4], 具体描述如下:

$$\dot{v}_i = (-I_{NaP} - I_{Na} - I_K - I_L - I_{tonic-e} - I_{syn-e}) / C \quad (i = 1, 2) \quad (1)$$

$$\dot{h}_i = \varepsilon (h_\infty(v_i) - h_i) / \tau_h(v_i) \quad (i = 1, 2) \quad (2)$$

$$\dot{n}_i = (n_\infty(v_i) - n_i) / \tau_n(v_i) \quad (i = 1, 2) \quad (3)$$

$$\dot{s}_i = \alpha_s (1 - s_i) s_\infty(v_i) - s_i / \tau_s \quad (i = 1, 2) \quad (4)$$

其中, $i \in \{1, 2\}$. C 是膜电容, v 是膜电位, I_{NaP} 表示持续钠电流, I_{Na} 表示快速钠电流, I_K 表示钾电流, I_L 表示泄露电流, $I_{tonic-e}$ 是受其它兴奋性刺激所引起的电流, I_{syn-e} 表示耦合神经元网络连接所产生的突触电流. 各离子电流动力学模型描述为: $I_{NaP} = g_{NaP} m_{p,\infty}(v_i) h_i (v_i - E_{Na})$, $I_{Na} = g_{Na} m_\infty^3(v_i) (1 - n_i) (v_i - E_{Na})$, $I_K = g_K n_i^4 (v_i - E_K)$, $I_L = g_L (v_i - E_L)$, $I_{syn-e} =$

2013-11-20 收到第 1 稿, 2014-01-17 收到修改稿.

* 国家自然科学基金资助项目 (11072013), 北京市教委科技计划项目 (KM201410009012)

[†] 通讯作者 E-mail: duanlx@ncut.edu.cn

$\sum_{i \neq j} g_{syn-e} s_j (v_i - E_{syn-e}), I_{tonic-e} = g_{tonic-e} (v_i - E_{syn-e})$, 其中 $i, j \in \{1, 2\}$ 且 $i \neq j$. 门控变量的动力学描述及式中参数值与单位见附录.

2 耦合神经元簇同步模式及转迁

2.1 耦合神经元的快慢动力系统

在 pre-Böttinger 复合体的兴奋性神经元的模(1)-(4)中, 由于 ε 通常为很小的量, 即当 v 变化时, $\varepsilon/\tau_h(v)1/\tau_n(v), h_i$ 相对其他变量变化慢得多, 模型可视为具有快慢系统的动力学模型, 其中, 快子系统由(1), (3)和(4)组成, 慢子系统为(2). h_i 作为慢变量, 可看作快子系统的一个控制参数. 本文中我们令 $g_{syn-e} = 8nS, g_{tonic-e} = 0.4nS$, 此时慢变量 h_1 和 h_2 关于时间 t 的函数相差很小, 如图 1(a), (b) 所示. h_1 和 h_2 关于时间 t 的轨线完

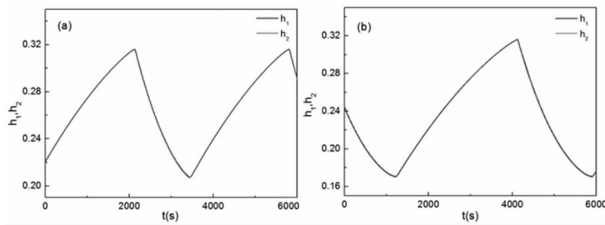


图1 两组初始值下,慢变量 h_1 和 h_2 关于时间 t 的函数,其中红线代表 h_1 ,绿线代表 h_2 (a) 初始值: $v_1 = -50mV, v_2 = -50mV$;
(b) 初始值: $v_1 = -50mV, v_2 = -60mV$

Fig. 1 Plots of h_1 (red) and h_2 (green) as functions of time with different initial values (a) Initial values: $v_1 = -50mV, v_2 = -50mV$;
(b) Initial values: $v_1 = -50mV, v_2 = -60mV$

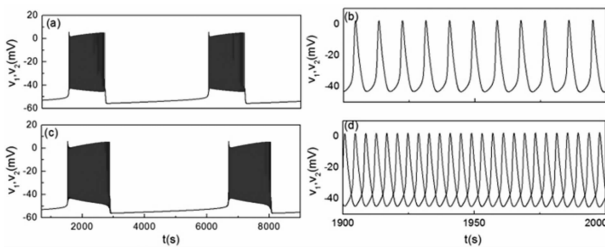


图2 不同初始值下膜电位 v_1 和 v_2 关于时间 t 的变化,其中黑线代表 v_1 ,蓝线代表 v_2 (a) $v_1 = -50mV, v_2 = -50mV$, 耦合神经元同相同步; (b) a 图的部分放大; (c) $v_1 = -50mV, v_2 = -60mV$, 耦合神经元反相同步; (d) c 图的部分放大

Fig. 2 Plots of v_1 (black) and v_2 (blue) as functions of time with different initial values (a) In-phase synchronization of two-coupled cells with $v_1 = -50mV, v_2 = -50mV$; (b) The enlargement of a part of Fig. (a); (c) Anti-phase synchronization of two-coupled cells with $v_1 = -50mV, v_2 = -60mV$; (d) The enlargement of a part of Fig. (c)

全重合,因此,下文研究中,可令 $h_1 = h_2 = h$ 作为一个慢变量.

兴奋性突触连接的耦合神经元的同步模式可表现为同相同步和反相同步,并且对初值具有敏感性^[5]. 本文选取两组不同的初值,在这两组初值下,耦合神经元表现为同相同步与反相同步两种放电模式. 如图 2 所示,图 2(a)为同相同步簇放电,图 2(b)为 2(a)的部分放大图,其中完全同步;图 2(c)为反相同步簇放电,图 2(d)为 2(c)的部分放大图,其中 v_1, v_2 反相同步.

2.2 耦合神经元双参数分岔分析

在 pre-Böttinger 复合体中,泄漏电流对神经元放电过程影响显著,因此,研究泄漏电导变化时呼吸神经元放电模式的影响及其转迁机制有着重要的意义. 以慢变量 h ($h_1 = h_2 = h$) 和漏电导 g_L 作为两个分岔参数,快子系统随这两个参数变化的动力学机制如图 3 所示. 图中的曲线分别表示:超临界 Hopf 分岔(所指实线 s_{uph}),亚临界 Hopf 分岔(实线 s_{ubh}),平衡点的鞍结分岔(实线 f_1, f_2),极限环的鞍结分岔(图(a)中虚线 l_1 和图(b)中虚线 l_1, l_2) 和极限环的同宿轨分岔(点线 $homo$). 快子系统(1), (3)和(4) ($i = 1, 2$) 的余维-2 分岔点 CP, BT 和 GH 分别表示 Cusp 分岔, Bogdanov-Takens 分岔和 Bautin 分岔. 点 A, B 分别表示同相同步与反相同步平衡点的鞍结分岔曲线(f_1)和极限环的鞍结分岔曲线(l_1)的交点,点 A 处 $g_L \approx 4.54nS$,点 B 处 $g_L \approx 4.38nS$. 无论两个耦合神经元表现为同相同步(图 3(a))还是反相同步(图 3(b)),快子系统都经历了三个重要的余维-2 的分岔点: Cusp 分岔(CP), Bogdanov-Takens 分岔(BT)和 Bautin 分岔(GH).

图 3(a)表示当耦合神经元同相同步时,单参数分岔曲线($s_{ubh}, s_{uph}, f_1, f_2, l_1$ 和 $homo$)随参数变化的趋势. 图 3(b)表示当耦合神经元反相同步时,单参数分岔曲线($s_{ubh}, s_{uph}, f_1, f_2, l_1, l_2$ 和 $homo$)随参数变化的趋势. 其中 Cusp 分岔是由参数变化时发生在分支 f_1 上的突变“跳跃”到不同平衡点产生的. 随参数(g_L 和 h)的增大,超临界 Hopf 分岔与鞍结分岔同时出现而形成余维-2 Bogdanov-Takens 分岔. 超临界 Hopf 分岔经由 Bautin 分岔点变为亚临界 Hopf 分岔,同时在 Bautin 分岔点处,极限环的鞍结分岔(l_1)产生.

同相同步与反相同步平衡点的分岔结构基本

相同,但极限环的分岔不同. 与同相同步(图3(a))相比,当耦合神经元反相同步(图3(b))时,随参数的变化,极限环会产生两种鞍结分岔,即极限环的鞍结分岔 l_1 和 l_2 . 下面我们将从这些变化和不同上研究耦合神经元簇同步模式的转迁机理.

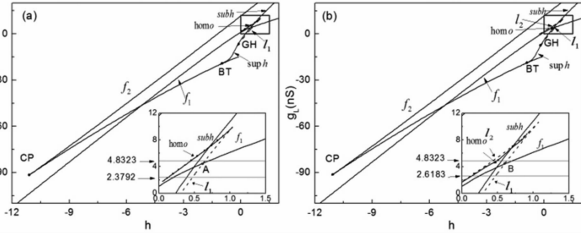


图3 快子系统(1),(3)和(4)关于慢变参数 h 和系统参数 g_L 的双参数分岔 (a) 耦合神经元同相同步双参数分岔分析;(b) 耦合神经元反相同步双参数分岔分析

Fig.3 Two-parameter bifurcation of the fast subsystem (1),(3) and (4) with slow variable h and parameter g_L

(a) Two-parameter bifurcation analysis for in-phase synchronization of two-coupled cells;(b) Two-parameter bifurcation analysis for anti-phase synchronization of two-coupled cells

2.3 耦合神经元同相簇同步模式及转迁

对两个耦合神经元,给定完全相同的初始条件: $v_1 = -50\text{mV}$, $v_2 = -50\text{mV}$,此时耦合神经元表现为同相同步. 如图3(a)所示,当 $0\text{nS} < g_L < 2.3792\text{nS}$ 时,耦合神经元表现为峰放电;当 $2.3792\text{nS} < g_L < 4.8323\text{nS}$ 时,耦合神经元表现为同相簇放电;当 $g_L > 4.8323\text{nS}$ 时,耦合神经元呈现静息态. 图4(a)为 $g_L = 3\text{nS}$ 时神经元1的簇放电,对应的快子系统(1),(3)和(4)关于慢变量 h ($h_1 = h_2 = h$) 的分岔如图4(b)所示. 在 (h, v_1) 平面上,快子系统的平衡点由三条“S”型曲线组成,其中实线部分代表稳定平衡点,虚线部分代表不稳定平衡点.“S”型曲线上的分岔点(F_1, F_2, F_3 和 F)代表平衡点的鞍结分岔. 在“S”型曲线的上部,当慢变量增加时,不稳定焦点经由亚临界 Hopf(subH)分岔变为稳定焦点,同时极限环产生. 系统轨线的静息态经由平衡点的鞍结分岔(F_1)转变为放电态,放电态又经极限环的同宿轨分岔(HC)转变为静息态,从而形成了一个“fold/homoclinic”型簇放电.

图3(a)中的点A表示同相同步时平衡点的鞍结分岔曲线(f_1)和极限环的鞍结分岔曲线(l_1)的交点. 这意味着随着 g_L 的增大,同相同步平衡点的鞍结分岔(F_1)和极限环的鞍结分岔(LPC_1)的相对

位置将会发生改变. 当 g_L 的值大于 4.54nS (A点 $g_L \approx 4.54\text{nS}$ 处)时,耦合神经元的簇放电模式发生改变. 当,神经元1的簇放电如图5(a)所示,与时“fold/homoclinic”型簇放电完全不同. 簇放电的快慢分岔分析如图5(b)所示,时的“fold/homoclinic”型簇放电完全不同系统轨线的下状态即静息态经由鞍结分岔(F_1)跃迁到上状态的稳定焦点,轨线围绕稳定焦点旋转且振幅逐渐减少,最后经由亚临界 Hopf(subH)分岔转迁为放电态. 因此,这种簇放电模式叫做经由“fold/homoclinic”滞后环的“subHopf/homoclinic”型簇放电. 所以随着的增大,耦合神经元的簇放电模式由“fold/homoclinic”型转变为“subHopf/homoclinic”型. 当 $g_L > 4.8323\text{nS}$ 时, h 的零等值线与“S”型曲线的交点转移到了鞍结分岔点 F_1 的下方,所以耦合神经元簇放电转变为静息态. 同相簇同步模式的转迁中,平衡点的鞍结(f_1)分岔,亚临界 Hopf(subh)分岔以及极限环的同宿轨(homo)分岔起着关键作用(图3(a)).

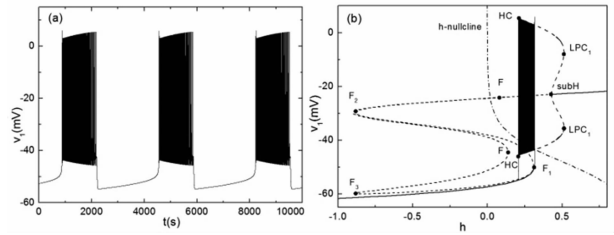


图4 $g_L = 3\text{nS}$, 初始值: $v_1 = -50\text{mV}$, $v_2 = -50\text{mV}$ (a) 耦合神经元中神经元1的簇放电;(b) “fold/homoclinic”型簇放电的快慢变量分析

Fig.4 $g_L = 3\text{nS}$, initial values: $v_1 = -50\text{mV}$, $v_2 = -50\text{mV}$ (a) Bursting pattern of cell-1 in two-coupled cells (b) Fast/slow decomposition for “fold/homoclinic” type bursting

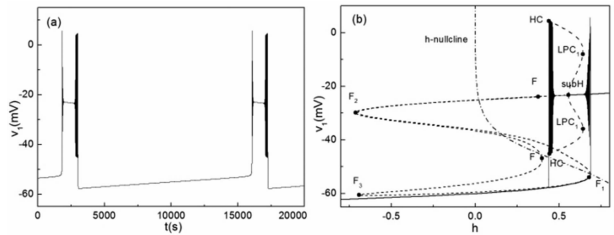


图5 $g_L = 4.8\text{nS}$, 初始值: $v_1 = -50\text{mV}$, $v_2 = -50\text{mV}$ (a) 耦合神经元中神经元1的簇放电;(b) “subHopf/homoclinic”型簇放电的快慢变量分析

Fig.5 $g_L = 4.8\text{nS}$, initial values: $v_1 = -50\text{mV}$, $v_2 = -50\text{mV}$ (a) Bursting pattern of cell-1 in two-coupled cells; (b) Fast/slow decomposition for “subHopf/homoclinic” type bursting

2.4 耦合神经元反相簇同步模式及转迁

当两个耦合神经元的初始条件不同时($v_1 = -$

50mV, $v_2 = -60mV$), 耦合神经元表现为反相同步. 如图 3(b) 所示, 当 $0nS < g_L < 2.6183nS$ 时, 耦合神经元表现峰放电模式; 当 $2.6183nS < g_L < 4.8323nS$ 时, 神经元表现为反相簇放电模式; 当 $g_L > 4.8323nS$ 时, 耦合神经元呈现静息态. 当 $g_L = 3nS$, 神经元 1 的簇放电如图 6(a) 所示, 其放电模式与同组值下同相簇同步模式不同. 如图 6(b) 所示, 神经元静息态经由平衡点的鞍结 (F_1) 分岔转变为峰放电, 又由峰放电经极限环的鞍结 (LPC_2) 分岔转变为静息态. 因此, 这种簇放电叫做“fold/fold cycle”型簇放电.

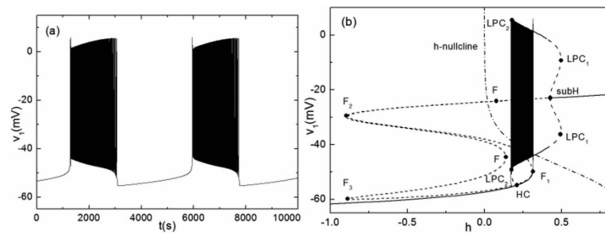


图 6 $g_L = 3nS$, 初始值: $v_1 = -50mV, v_2 = -60mV$ (a) 耦合神经元中神经元 1 的簇放电; (b) “fold/fold cycle”型簇放电的快慢变量分析

Fig. 6 $g_L = 3nS$, initial values: $v_1 = -50mV, v_2 = -60mV$

(a) Bursting pattern of cell-1 in two-coupled cells;

(b) Fast/slow decomposition for “fold/fold cycle” type bursting

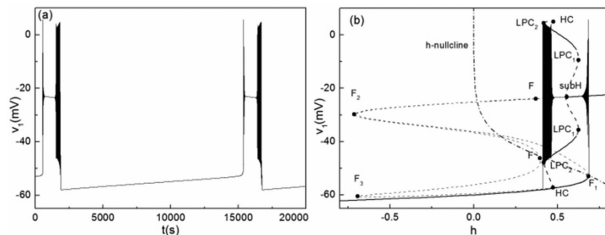


图 7 $g_L = 4.8nS$, 初始值: $v_1 = -50mV, v_2 = -60mV$ (a) 耦合神经元中神经元 1 的簇放电; (b) “subHopf/fold cycle”型簇放电的快慢变量分析

Fig. 7 $g_L = 4.8nS$, initial values: $v_1 = -50mV, v_2 = -60mV$

(a) Bursting pattern of cell-1 in two-coupled cells;

(b) Fast/slow decomposition for “subHopf/fold cycle” type bursting

图 3(b) 中的点 B 表示反相同步时平衡点的鞍结分岔曲线 (f_1) 和极限环的鞍结分岔曲线 (l_1) 的交点. 这意味着随着 g_L 的增大, 反相同步时平衡点的鞍结分岔 (F_1) 与极限环的鞍结分岔 (LPC_1) 的相对位置发生改变. 随着 g_L 增大, 当 $g_L > 4.38nS$ (B 点处 $g_L \approx 4.386nS$) 时, 耦合神经元反相同步模式发生改变. $g_L = 4.8nS$ 时神经元 1 的簇放电如图 7(a) 所示, 其相应的分岔分析见图 7(b). 神经元静息态经过鞍结分岔 (F_1) 转迁到上状态, 在围绕稳定焦

点振荡后回到稳定焦点处, 稳定态经由亚临界 Hopf (subH) 分岔转变为放电态, 放电态经极限环的鞍结 (LPC_2) 分岔转迁为静息态. 因此, 这种簇放电称为“subHopf/fold cycle”型簇放电. 与神经元同相同步类似, 当 $g_L > 4.8323nS$ 时, h 的零等值线与“S”型曲线的交点转移到了鞍结分岔点 F_1 的下方, 所以耦合神经元由簇放电转变为静息态. 反相簇同步模式的转迁中, 平衡点的鞍结 (f_1) 分岔, 亚临界 Hopf (subh) 分岔以及极限环的鞍结分岔 (l_2) 起到了关键的作用 (图 3(b)), 而极限环的同宿轨 (homo) 分岔却作用不大.

3 总结

泄漏电流对呼吸节律的产生具有重要的作用, 其电流强度的改变会引起呼吸节律的转迁. 通过双参数分岔分析和快慢变量分离, 我们研究了泄漏电流对耦合神经元簇同步放电模式的影响. 结果表明, 泄漏电导变化时, 同相簇同步模式将从“fold/homoclinic”型转变“subhopf/homoclinic”型; 反相簇同步模式将从“fold/fold cycle”型转变为“subhopf/fold cycle”型. 耦合神经元不同的簇同步模式及其转迁机制表明同步对呼吸节律的产生和转迁有着重要的影响. 本文的研究对进一步探索呼吸节律的产生机制具有一定的意义.

附录:

在本文模型中, 对于 $x \in \{m_p, m, h, n, s\}$, 函数 $x_\infty(v)$ 可表示为 $x_\infty(v) = \{1 + \exp[(v - \theta_x)/\sigma_x]\}^{-1}$. 对于 $x \in \{h, n\}$, 函数 $\tau_x(v)$ 可表示为 $\tau_x(v) = \tau_x / \cosh[(v - \theta_x)/2\sigma_x]$. 其中所用到的参数的值和单位见表 1.

表 1 模型中的参数值

Table 1 Parameter values in the model

Para	Value	Para	Value	Para	Value	Para	Value
g_{NaP}	5nS	g_{Na}	28nS	τ_h/ε	10000msec	α_s	0.2msec ⁻¹
g_K	11.2nS	g_L	2.8nS	θ_m	34mV	θ_s	-10.0mV
$g_{tonic-e}$	0.4nS	g_{syn-e}	8nS	τ_n	10msec	τ_s	5msec
E_{Na}	50.0mV	E_K	-85.0mV	θ_n	-29mV	σ_s	-5mV
E_L	-65.0mV	E_{syn-e}	0mV	σ_h	6mV	$\sigma_{m,p}$	-6mV
θ_h	-48mV	$\theta_{m,p}$	-40mV	σ_n	-4mV	σ_m	-5mV
C	21pF						

参 考 文 献

- Feldman J L. Pre-Bötzing complex: a brain stem region that may generate respiratory rhythm in mammals. *Science*, 1991, 254: 726 ~ 729
- 2 Rekling J C, Feldman J L. Pre-Bötzing complex and pacemaker neurons: hypothesized site and kernel for respiratory rhythm generation. *Annual Review of Physiology*, 1998, 60(1): 385 ~ 405
 - 3 Butera R J, Rinzel J, Smith J C. Models of respiratory rhythm generation in the pre-Bötzing complex. II. Populations of coupled pacemaker neurons. *Journal of Neurophysiology*, 1999, 82: 398 ~ 415
 - 4 Best J, Borisyuk A, Rubin J, Terman D, Wechselberger M. The dynamic range of bursting in a model respiratory pacemaker network. *SIAM Journal on Applied Dynamical Systems*, 2005, 4(4): 1107 ~ 1139
 - 5 Duan L, Zhai D, Tang X. Bursting induced by excitatory synaptic coupling in the pre-Bötzing complex. *International Journal of Bifurcation Chaos*, 2012, 22 (05): 1250114
 - 6 Gu H G, Li Y Y, Jia B, et al. Parameter-dependent synchronization transition of coupled neurons with co-existing spiking and bursting, *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 2013, 392 (15): 3281 ~ 3292
 - 7 Gaiteri C, Rubin J E. The interaction of intrinsic dynamics and network topology in determining network burst synchrony. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 2011(5): 1 ~ 10
 - 8 Koizumi H, Smith J C. Persistent Na^+ and K^+ -Dominated leak currents contribute to respiratory rhythm generation in the pre-Bötzing complex in vitro. *The Journal of Neuroscience*, 2008, 28(7): 1773 ~ 1785
 - 9 Rinzel J. Bursting oscillations in an excitable membrane model. In: Sleeman B D, Jarvis R J, eds. Ordinary and partial differential equations. New York: Springer-Verlag, 1985: 304 ~ 316
 - 10 Kuznetsov Y A. Elements of applied bifurcation theory. New York: Springer-Verlag, 1995: 253 ~ 265
 - 11 李群宏, 杨丹, 闫玉. 单向耦合 Lorenz Rössler 系统的多参数分岔. 动力学与控制学报, 2013, 11(3): 203 ~ 210 (Li Q H, Yang D, Yan Y. Multi parameter bifurcations for the unidirectionally coupled Lorenz Rössler system. *Journal Dynamics and Control*, 2013, 11(3): 203 ~ 210 (in Chinese))

BIFURCATION ANALYSIS OF SYNCHRONOUS BURSTING PATTERNS AND TRANSITIONS OF COUPLED NEURONS IN PRE-BÖTZINGER COMPLEX*

Yuan Dandan Chen Xi Duan Lixia[†]

(College of Science, North China University of Technology, Beijing 100144, China)

Abstract The rhythmic bursting of excitatory neurons in the pre-Bötzing complex is closely related to the respiratory rhythm generation. Leakage current plays an important role in regulating the bursting pattern of neurons. We studied the influences of the leakage current on bursting synchronization and transition mechanisms by both two-parameter bifurcation analysis and fast/slow decomposition. The results show that, under different initial conditions, the coupled cells can exhibit “fold/homoclinic” type and “subHopf/homoclinic” type bursting for in-phase synchronization, and exhibit “fold/fold cycle” type and “subHopf/fold cycle” type bursting for anti-phase synchronization. This work provides insights into the study of the respiratory rhythm.

Key words bursting, two-parameter bifurcation, fast/slow decomposition, pre-Bötzing complex, respiratory rhythm

Received 20 November 2013, revised 17 January 2014.

* The project supported by the National Natural Science Foundation of China (11072013) and Science and Technology Project of Beijing Municipal Commission of Education (KM201410009012)

[†] Corresponding author E-mail: duanlx@ncut.edu.cn